

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1934

N° 18

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

Henri DEVELAY

Né le 6 Décembre 1910, à AUTUN (Saône-et-Loire)

LE TÉTANOS

ETUDE EXPÉRIMENTALE

JURY

Président : M. FIESSINGER, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. PANISSET.

M. VERGE.

} Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

LE TÉTANOS
ETUDE EXPÉRIMENTALE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551822_0055

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1934

N° 18

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

Henri DEVELAY

Né le 6 Décembre 1910, à AUTUN (Saône-et-Loire)

LE TÉTANOS

ETUDE EXPÉRIMENTALE

JURY

Président : M. FIESSINGER, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. PANISSET.

M. VERGE.

Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire
des Ecoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGES DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.....	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurispru- dence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opéra- toire et ferrure.....	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique.....	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies micro- biennes et police sanitaire, clinique.....	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies.	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale.....	LETARD.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale..	SIMONNET.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale..	VERGE.

CHEF DE TRAVAUX AGREGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN, MOUSSU (R.), VALADE, GORET, BRION, BERTHELON,
CARPENTIER

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A MA GRAND' MÈRE

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Témoignage d'affection et de profonde reconnaissance.

A MA SŒUR

AUX MIENS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

Qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

Auditeur au Conseil supérieur d'Hygiène.

Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGE

A MONSIEUR LE DOCTEUR GORET

Chef de travaux à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort

A TOUS MES MAITRES

DE L'ECOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Introduction

Lorsqu'on parcourt la littérature médicale, ayant trait à l'étude expérimentale du tétanos, on est frappé par ce fait que les inoculations aux animaux d'expérience, dans le but d'éclairer la pathogénie de la maladie, ont été tentées par toutes les voies possibles à l'exclusion pourtant de la voie intradermique.

Il nous a paru intéressant de préciser ce point resté inédité et de noter les effets produits sur le cobaye par une inoculation intradermique de toxine tétanique. Pour mieux en apprécier les résultats nous avons injecté parallèlement et sur un même lot de cobayes la toxine par voie hypodermique et intradermique.

Dans la seconde partie de notre étude nous avons cherché à éprouver la sensibilité cutanée du lapin à la toxine tétanique. Nous avons utilisé le liquide virulent incorporé à des substances diverses et l'avons appliqué sur la peau préalablement rasée et scarifiée.

Avant de commencer ce modeste travail qui doit consacrer la terminaison de nos études, nous devons nous acquitter d'une grande dette de reconnaissance envers ceux qui nous ont permis de le réaliser.

M. le Professeur BESREDKA nous a donné l'idée de

ce travail, qu'il soit assuré de nos remerciements et de notre respectueuse admiration.

A M. le Professeur PANISSET, qui a été pour nous un maître bienveillant dont l'enseignement nous a aidé au cours de nos études, nous apportons l'hommage de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil qu'il nous fit à son laboratoire, où il nous a permis de poursuivre nos recherches.

A M. le Professeur VERGE, qui a toujours montré à notre égard une bienveillante indulgence et accepté de faire partie de notre jury, nous apportons l'hommage de notre profonde gratitude.

Qu'il nous soit aussi permis de remercier bien sincèrement M. le Docteur GORET, chef de travaux à l'Ecole vétérinaire d'Alfort, qui nous a guidé dans notre travail et dont les conseils éclairés nous furent si précieux pour la mise au point et la rédaction de notre thèse.

LE TÉTANOS

ETUDE EXPÉRIMENTALE

Le tétanos - Généralités

DESCOMBEY définit le tétanos : « une maladie toxico-infectieuse, caractérisée par des contractures musculaires permanentes et provoquée dans les conditions naturelles par la formation en un point quelconque, mais toujours circonscrit de l'organisme, d'une toxine sécrétée par un agent spécifique : le bacille tétanique ou bacille de Nicolaïer ».

Par sa particularité et ses manifestations symptomatiques brutales, le tétanos devait appeler l'attention de tous les observateurs. Il a été décrit à toutes les époques et les théories les plus diverses ont été émises pour interpréter les accidents.

Certaines blessures sont fréquemment suivies de l'apparition du tétanos. Telles sont pour l'homme : les piqûres et écrasements des extrémités, surtout lorsqu'elles sont souillées de terre. Chez nos animaux et spécialement chez le cheval, les blessures dites clou de rue, enclouure, bleimes et javart suppuré sont l'origine habituelle de l'infection tétanique.

Après certaines opérations on observe quelquefois cette maladie et par série d'ordinaire : la ligature du cordon chez les nouveau-nés ; dans certains pays l'opération de la castration chez le cheval sont les causes les plus communes du tétanos dit : chirurgical.

Dans les ambulances, la maladie prend parfois un caractère épidémique et il est incontestable que les instruments et objets de pansements transportent le virus d'un opéré à l'autre.

Chez nos animaux, les harnais et matériel divers, souillés au contact d'une plaie tétanique, conservent pour longtemps leur virulence. Les aiguilles, les sétons, les sondes cannelées, les pinces à castration, et mieux encore, les casseaux imprégnés de pus tétanique, sont des vecteurs extrêmement favorables.

Historique

Ces faits, et bien d'autres, qu'il serait fastidieux d'exposer ici, permettaient de croire que le tétanos était une maladie virulente sous la dépendance d'un microbe.

Benjamin TRAVERS émet l'idée que les accidents pourraient être dus à un poison particulier répandu dans les vaisseaux du malade. Cette théorie humorale du tétanos reçoit l'approbation de RICHARDSON, FAUN, ROSE.

Plus tard, BELLROTH estime que le tétanos est une maladie d'intoxication spéciale, mais il ne peut apporter de preuves convaincantes à l'appui de cette opinion.

En 1869, ARLOING et TUPIER tentent, mais sans résultat d'ailleurs, d'inoculer au chien et au lapin, du pus et du sang prélevés sur un homme et un cheval tétanique.

Les irritations mécaniques et galvaniques des nerfs périphériques des animaux d'expérience (grenouille, lapin, chien, cheval) sont incapables d'engendrer le tétanos.

En 1882, NOCARD constate l'avirulence de la moëlle et du liquide céphalo-rachidien d'un cheval atteint d'infection tétanique.

CARLE et RATTONI, les premiers, réalisent la transmission par l'inoculation: Ils donnent le tétanos au lapin en lui injectant sous la peau, une émulsion faite avec les tissus et le pus pris dans la plaie d'un homme tétanique. Onze animaux sur douze inoculés présentent un tétanos typique à forme classique.

A la même époque, NICOLAÏER donne le tétanos aux souris en leur introduisant sous la peau des fragments de terre recueillis en plusieurs endroits. Il démontre ainsi, d'une façon péremptoire que le germe du tétanos existe dans le sol.

Le pus, recueilli dans les foyers ainsi créés et inoculés aux mêmes espèces, détermine après une incubation de 15 à 20 heures, un tétanos à évolution foudroyante.

Le même auteur découvre, dans le pus, au milieu de formes microbiennes banales, un bacille anaérobie en forme de batonnets grêles dont une extrémité présente un renflement bien coloré et plus tard une spore qui ne se colore que faiblement.

NICOLAÏER démontre donc le rôle spécifique du bacille, mais tous ses efforts pour l'obtenir en culture pure sont restés vains.

ROSENBACH réalise la transmission en série, aux cobayes et à la souris. Il fait connaître la spore tétanique. C'est cette spore qui existe dans le sol et lui confère ses propriétés tétanigènes.

KITASATO, en 1889, découvre une méthode permet-

tant d'isoler le bacille de Nicolaïer et de le cultiver à l'état de pureté, en milieu strictement anaérobie.

A partir de ce moment, l'étude expérimentale du tétanos fait de rapides progrès.

KIND FABER filtre sur porcelaine, les cultures tétaniques et constate que le liquide privé de microbes, provoque le tétanos classique. Les accidents doivent être rapportés à une toxine analogue aux diastases et pourvue d'une extrême activité.

Les recherches de TIZZONI, CATTANI et BAQUIS, SANCHEZ TOLEDO, VEILLON et surtout les travaux de VAILLARD, VAILLARD et VINCENT, VAILLARD et ROUGET, jettent un jour nouveau sur la question restée longtemps obscure de la pathogénie du tétanos.

Ils élucident le mécanisme de l'infection, le bacille de Nicolaïer ne cultive jamais dans les organes, il se développe au point où il est introduit, grâce au concours de microbes adjuvants et il sécrète son poison. Celui-ci par un processus discuté, est absorbé et détermine les contractures, signature de l'affection.

Bactériologie

Bacille et toxine tétaniques

Le bacille de Nicolaïer est un bâtonnet droit, grêle, à extrémités arrondies, de dimension de 6 à 8 μ . Le microbe dans les tissus et les cultures, présente souvent à une extrémité, une grosse spore ronde, qui lui donne l'aspect d'une courte épingle ou d'une étroite baguette de tambour.

Le microbe est anaérobie ; il se cultive dans le vide ou en présence de l'hydrogène. Il végète bien, sur tous les milieux et plus volontiers s'ils sont légèrement alcalins et plus récemment préparés.

En bouillon, un trouble apparaît au bout de 24 heures. Dans la gélatine, un voile envahit la partie supérieure du tube. Un dépôt floconneux s'opère vers le dixième jour.

Sur sérum la culture est des plus faciles à réaliser.

LA TOXINE TÉTANIQUE.

Obtenue par filtration des cultures, elle est douée d'une puissante activité. Elle se montre capable de tuer le cobaye à des doses quasi infinitésimales.

BRIEGER attribue sa toxicité à des ptomaïnes qu'il obtient à l'état de chloro-platinates.

KITASATO et WEYL, en 1880, isolent un chlorhydrate de tétanine.

TIZZONI et CATTANI la rapprochent du ferment peptique.

A l'heure actuelle, on sait que le poison tétanique n'a rien de commun avec les ptomaïnes et qu'il ne diffère pas essentiellement des albuminoïdes.

Les travaux de VAILLARD et VINCENT (1194) démontrent que l'efficacité de la toxine est due à une substance diastasique, analogue à la toxine diphtérique.

D'après MADSEN (1899) les cultures renfermeraient deux éléments pathogènes différents : la tétanospasmine et la tétanolysine.

Une température de 55° pendant une heure, diminue notablement ses effets nocifs et une température de 80° pendant une heure, annihile totalement sa virulence.

Pathogénie du tétanos

La contracture musculaire constitue, avons-nous dit, le principal symptôme du tétanos, soit spontané, soit expérimental. C'est elle qui fait le diagnostic, qui fixe le moment d'apparition de la maladie. Comment la toxine tétanique, sécrétée dans l'organisme, est-elle résorbée et porte-t-elle son action sur le système neuro-musculaire ?

Les conditions dans lesquelles s'opère cette absorption sont, dans la majorité des cas, à peine soupçonnées. Sous la peau, dans les muscles, ou dans les veines, l'injection de toxine, ne détermine aucun accident, immédiatement perceptible.

La durée de la période d'incubation varie, suivant de nombreux facteurs : mode de pénétration, dose inoculée, virulence de la toxine et surtout espèce considérée.

Tandis que chez le cobaye on assiste à une incubation qui s'étend, entre les limites de 12 heures et 24 heures ; chez le lapin, animal moins sensible, elle est comprise entre 24 et 48 heures.

Chez l'homme, les accidents apparaissent en un cas seulement quatre jours après l'inoculation (Nico-

LAS). Les contractures débutent brusquement, la généralisation est brève et la mort peut survenir en quelques heures.

Les procédés de l'évolution démontrent que le poison possède une affinité directe pour les centres nerveux ; l'incubation représente le temps nécessaire au cheminement du poison, à la cellule nerveuse et l'imprégnation de cette dernière. L'intervention des centres dans la pathogénie des accidents, est prouvée par ce simple fait expérimental, que la destruction de la moëlle, ou la section des cordes nerveuses, supprime les contractures ou spasmes dans toute la région correspondante privée de son innervation.

Le poison sécrété arrive aux centres nerveux par deux voies essentielles, qui ne sont discutées par personne et qui ne peuvent être l'objet d'aucune controverse, en l'état actuel de la question. C'est d'une part, la voie sanguine, où elle séjourne pendant quelque temps, ainsi que le démontre d'une façon évidente, sa présence dans le sang.

C'est d'autre part, la voie nerveuse. La toxine suit le trajet des fibres nerveuses et gagne ainsi la moëlle épinière. L'apparition du tétanos local, si facile à obtenir chez le cobaye affirme le bien-fondé de cette hypothèse et la possibilité d'absorption de la toxine par les ramifications nerveuses de la région lésée.

Si l'on cherche à pénétrer d'une façon plus intime le mécanisme d'absorption par l'une ou l'autre voie,

on ne tarde pas à se rendre compte qu'il existe des profondes divergences d'opinion entre les auteurs.

Pour ce qui est de la voie sanguine, un premier groupe de biologistes, parmi lesquels ROUX et BORREL, VAILLARD, CENOVODEANU et HENS, BASSET, MONVOISIN et PINCEMIN, ALBERT, défendent la théorie du tétanos descendant. C'est le sang lui-même, charriant la toxine, prélevée au point d'inoculation qui assure sans le concours d'aucun intermédiaire, l'intoxication des cellules nerveuses du cerveau et de la moëlle. Le tétanos généralisé du cobaye, obtenu par l'injection intraveineuse de toxine, de même que le tétanos généralisé d'emblée du cheval reconnaissent, sans aucun doute, ce mécanisme d'intoxication de la substance nerveuse

Pour d'autres auteurs, MARIE et MORAX, MEYER et RANSOM, NICOLLE, CESARI et JOUAN, la toxine tétanique emprunterait la voie nerveuse pour atteindre les centres. Si cette absorption est particulièrement intense au point d'inoculation, les nerfs locaux participent les premiers à l'absorption et l'on a manifestement, et de toute évidence, le tétanos local.

Si, au contraire, pour une raison ou pour une autre, la circulation est prédominante, ce n'est plus simplement les filets nerveux d'une région circonscrite qui participent au transport de la toxine vers les centres, mais tous les nerfs de l'organisme. On conçoit que dans ces conditions, on puisse obtenir un tétanos généralisé d'emblée, par intoxication de la cellule ner-

veuse, non plus par son centre, mais par ses terminaisons périphériques.

Certains auteurs (MEYER et RANSOM, ROUX et BORREL, VAILLARD, PONOMAREW) prétendent, en outre, que la toxine, une fois fixée sur un secteur quelconque de la moëlle ou de la masse encéphalique, peut gagner, par contiguïté de cellules nerveuses, un segment voisin et envahir ainsi, petit à petit, la totalité de l'axe cérébro-spinal.

D'autres, au contraire, tels : ALBERT, NICOLLE, CESARI et JOUAN, estiment que ce mode de diffusion est très hypothétique, et que pratiquement il ne doit pas être pris en considération.

Enfin, il est utile de mentionner une théorie toute nouvelle, soutenue par PONOMAREW. Il fait jouer un rôle de premier plan aux lacunes lymphatiques situées dans les troncs nerveux. D'après cet auteur, ces espaces seraient le siège d'un courant de lymphe de direction centripète qui aboutirait à la cavité sous-arachnoïdienne.

Grâce à ce courant lymphatique qui, d'après PONOMAREW serait l'origine du liquide céphalo-rachidien, la toxine tétanique serait entraînée d'une manière exclusivement passive le long des nerfs, mais non plus cette fois *dans* la fibre nerveuse.

Pour expliquer les modalités si variées que l'on observe dans les manifestations tétaniques, il invoque les variations qui surviendraient dans le débit de ce courant lymphatique.

Pour lui, deux forces exactement contraires tiennent, sous leur dépendance, le courant centripète lympho-toxine. C'est, d'une part, la pression qui existe normalement dans la cavité sous-arachnoïdienne : d'autre part, la pression intramusculaire qu'il nomme pression tissulaire.

Si on tente d'élever la première de ces pressions, en réalisant une fragmentation par cloisonnement de la cavité sous-arachnoïdienne selon la méthode indiquée, par le Professeur SPERANSKY, de Léninegrad, la lymphe circule plus lentement et la toxine, par conséquent, mettra plus de temps pour descendre le long des nerfs.

Si, au contraire, on abaisse cette pression, par aspiration du liquide céphalo-rachidien, on précipite l'afflux des liquides périneuraux vers la cavité. Une élévation de la pression tissulaire provoquée par un certain travail musculaire aboutit au même résultat.

A l'état normal, chez un cobaye au repos, chez lequel ces deux pressions ne sont influencées par aucun facteur, la toxine qui monte le long des nerfs, arrive au centre médullaire voisin du point d'inoculation et provoque du tétanos local type : cobaye.

La toxine qui est en excès, après imprégnation totale des centres, diffuse dans le liquide céphalo-rachidien, et gagne par lui le plancher du quatrième ventricule. Les centres moteurs du bulbe sont atteints ; puis, l'intoxication continuant, l'axe cérébro-spinal est

touché en totalité et on assiste alors au tétanos du type : généralisé.

Pour expliquer l'absence de tétanos local chez certains animaux : PONOMAREW et SPERANSKY invoquent un passage complet de la toxine dans le liquide céphalo-rachidien.

Cette absorption rapide de doses, même massives, s'expliquerait par un déséquilibre marqué entre les deux pressions et notamment une exagération normale de la pression tissulaire. Chez l'homme, une disposition anatomique spéciale de la terminaison de la moëlle épinière, la queue de cheval, serait, pour cette espèce, la solution du problème.

La moëlle, en effet, est raccourcie et par suite de cette particularité, un grand nombre de troncs nerveux font un trajet très long dans l'espace sous-arachnoïdien. Il en résulte que la toxine endoneurale a déjà atteint l'espace sous-arachnoïdien et commencé à imprégner le cerveau.

Telles sont, brièvement résumées, les idées actuelles sur la question si complexe de la pathogénie du tétanos.

Etude expérimentale du tétanos

L'étude expérimentale du tétanos devrait être normalement exposée avant la pathogénie de cette maladie, mais, constituant la base de notre travail, elle a été classée en second lieu, pour montrer le lien qui la réunit aux recherches que nous avons effectuées.

Au contraire de ce que l'on observe dans les autres maladies virulentes, le microbe du tétanos ne joue, en lui-même, qu'un rôle d'arrière-plan. Le tétanos est, avant tout, une intoxication, à prédominance neurotrophe. C'est au poison sécrété par le bacille qu'incombent tous les accidents constatés.

La toxine tétanique est produite non seulement dans l'organisme, mais dans les milieu de culture. Il en résulte que ses propriétés peuvent être étudiées directement par le bactériologiste. La culture en bouillon possède une activité considérable. Après 18 ou 20 jours, filtrée sur porcelaine et inoculée au lapin, cobaye, souris, elle provoque un tétanos typique, toujours le même, à évolution fatale, ne différant en aucun cas de celui constaté par injection de cultures pleinement virulentes.

L'étude expérimentale est donc particulièrement

aisée, puisque l'on a à sa disposition un élément de facile obtention relativement stable et à peu près constant.

Le mode d'action de la toxine tétanique et son électivité pour les centres nerveux laissent prévoir que l'on aura des manifestations tétaniques différentes, selon la voie d'accès du poison.

Chez le cobaye et le lapin, une injection faite à la patte postérieure détermine, sur ce même membre, au bout d'un temps variable, selon la concentration de la toxine, une contracture progressive et permanente ; celle-ci ne tarde pas à gagner de proche en proche le territoire voisin : rachis, membre opposé, etc...

Chez l'homme et le cheval, la question est tout autre et on ne peut pas dire que les contractions d'une région soient la signature du lieu d'inoculation de la toxine. L'homme atteint de tétanos présente d'abord, et invariablement, du trismus, quel que soit le point de pénétration du virus.

Chez le cheval, que l'inoculation soit faite dans un but expérimental ou qu'elle soit spontanée, le premier signe de l'infection tétanique est une contracture bien visible qui siège au niveau du corps clignotant.

Toutefois, chez l'homme, des chirurgiens ont signalé un tétanos un peu spécial. A la suite de plaies localisées à la boîte crânienne, et principalement dans le voisinage du nerf facial, on a vu apparaître un tétanos à symptômes très spéciaux et qui se traduisait

par de la paralysie faciale du côté de la blessure et du spasme hydrophobique.

Le tétanos, qui s'établit après certaines interventions abdominales, s'accompagne d'un tableau symptomatique particulier : le tétanos utérin de la femme se présente avec une allure inaccoutumée. Après une incubation fort longue et un trismus intense, apparaît une dysphagie spéciale bientôt suivie de spasmes laryngés terribles. La mort survient dans ces spasmes au maximum 36 heures après l'apparition du trismus.

Dans le tétanos puerpéral de nos femelles domestiques, il semble que l'infection s'établisse le plus souvent dans les plaies profondes et anfractueuses du vagin produites par les manœuvres de l'accouchement. Toutefois, on a cité des cas de tétanos sans trace de traumatismes ; il serait possible dans ce cas que les germes venus de l'extérieur trouvent un milieu favorable dans les matières putrides de l'utérus et que les toxines, résultat de leurs cultures, soient résorbées grâce aux cotylédons qui tapissent la surface de l'organe.

Tels sont les enseignements que nous fournit la clinique sur les manifestations du tétanos. Ils nous laissent pressentir que la multiplicité de ces symptômes est, sous la dépendance étroite de la voie de pénétration de la toxine. L'étude expérimentale réalisée par de nombreux chercheurs, confirme cette donnée.

Il est certain que le tissu conjonctif sous-cutané et surtout le tissu musculaire, constituent des voies extrêmement sûres pour l'introduction du virus. Une

dose très faible de culture en bouillon : ($1/10$, $1/5$ à $1/2$ cc.) est suffisante pour engendrer, chez le cheval, un tétanos mortel. Le cobaye et la souris qui sont des animaux de laboratoire les plus sensibles à l'infection tétanique, présentent des symptômes mortels après une inoculation de $1/200$ à $1/1000$ et même à $1/10.000$ de cc. de toxine.

Ces inoculations sont réalisées avec la plus grande facilité. Il suffit de pratiquer une injection hypodermique ou plus simplement léser le tégument cutané jusqu'au derme et déposer quelques gouttes du liquide virulent. Dans tous les cas, et quel que soit le mode expérimental utilisé, le tétanos débute invariablement dans le voisinage de la région inoculée, pour s'étendre et se généraliser dans la suite. On peut, avec une faible dose de toxine, limiter la contracture à un seul membre. La guérison dans ce cas est alors de règle.

Il est évident que l'incubation après une injection hypodermique de toxine, varie d'une part, avec l'activité de celle-ci et la dose utilisée et d'autre part, avec la résistance spéciale à l'individu et à l'espèce. Généralement, on peut dire qu'il existe une étroite relation entre la durée d'incubation et la gravité de la maladie. Si les symptômes, en ce qui concerne le lapin et le cobaye, tardent à apparaître, on peut prévoir que l'évolution sera lente et n'entraînera la mort qu'au bout d'un temps relativement long : six jours, dix jours et même au delà.

Ce sont là les voies d'introduction expérimentale les plus communes et les plus faciles à réaliser. Il était

intéressant de multiplier ces voies d'accès et, de déposer la toxine dans toutes les cavités et viscères de l'organisme pour étudier la façon dont il se comporterait à l'égard du poison.

C'est là le travail réalisé par BINOT (1899) dans sa thèse de doctorat. Nous allons résumer en quelques lignes les résultats qu'il a obtenus.

Cet auteur a, successivement injecté le poison tétanique *dans les divers viscères* : testicules, cavité péritonéale, foie, rein, vessie, estomac, utérus, trachée (sans lésion), poumons et ganglions lymphatiques. Dans tous les cas, il est apparu un tétanos atypique, si l'on peut dire, en tout cas, essentiellement différent du tétanos ordinaire. L'auteur le nomme tétanos splanchnique et il l'oppose au tétanos musculaire à symptômes bien connus.

Il est probable que l'innervation particulière de tous ces viscères, organes de la vie végétative, intervient pour une large part, dans l'étiologie de ce tétanos spécial.

Autrement dit, à un tétanos propre au système nerveux moteur correspondrait un tétanos propre au système nerveux sympathique.

Dans ses expériences, BINOT utilise pour ses injections dans les viscères une dose de toxine, en tous points identique à celle employée pour les inoculations sous-cutanées. L'apparition du tétanos splanchnique est plus tardive; l'incubation est de 40 à 48 heures au lieu de 16 à 24 heures pour le tétanos musculaire. Il s'en différencie d'autre part, par la marche bien

plus rapide, dès que les premiers symptômes sont apparus.

La maladie est caractérisée par des signes spécifiques :

a) Manifestations symétriques, bien que l'injection ne soit pratiquée que d'un seul côté par rapport à la ligne médiane. Par exemple, dans l'expérience relative à l'inoculation de toxine par voie intra-testiculaire, on observe un spasme symétrique des membres antérieurs et plus tard, les mêmes manifestations atteignent les membres postérieurs bien que les contractures soient moins nettes que pour les précédents.

b) Profonde dyspnée constante et continue augmentant à certains moments, sans reconnaître une cause appréciable. Respiration superficielle, rapide, du type Cheyme-Stokes.

c) Spasmes de contractures débutant à une certaine distance du point inoculé, caractérisés par une rémission très variable. En aucun cas, les contractures permanentes n'ont pu être observées.

d) Démarche automatique et nettement impulsive.

e) Le trismus que l'on peut noter, surtout aux mâchoires, est très fréquent et particulièrement à la fin de la maladie. Mais ici, dans ce genre de tétanos, il n'est pas constant et jamais permanent.

f) La mort survient en hypothermie; cet abaissement de température peut atteindre parfois des chiffres considérables : 12°.

g) Pendant toute l'agonie, l'animal reste flasque et

insensible à toutes les excitations qui viennent de l'extérieur.

Ce sont là des signes que l'on n'a évidemment pas coutume de noter sur un animal qui a reçu une injection de toxine tétanique par voie hypodermique, et, il concourt à appuyer la valeur de la distinction établie par l'auteur.

BINOT poursuit la série de ses expériences et inocula la toxine dans d'autres organes.

Dans la moëlle, au niveau de la division terminale de la queue de cheval, on obtient des contractures permanentes accompagnées de tremblements aboutissant à des convulsions cloniques.

Dans la carotide, avec une dose mortelle sensiblement égale à celle utilisée pour l'injection hypodermique, on obtient des symptômes caractérisés par leur incohérence et leur irrégularité : démarche ataxique, titubation, contractures non permanentes mais persistantes, toujours asymétriques, trismus persistant non permanent, convulsions.

Dans le canal rachidien, les résultats sont identiques à ceux obtenus par l'inoculation intra-carotidienne.

Dans le conduit auditif externe, l'injection n'a été suivie d'aucun effet.

Dans les fosses nasales, sans lésions préalables, BINOT a obtenu un tétanos caractérisé par des phénomènes d'hallucination rappelant de très près le tétanos cérébral.

Dans le diaphragme, l'injection de toxine est suivie d'une contracture permanente localisée presque exclu-

sivement à ce muscle. Bien que l'incubation soit relativement longue, la mort survient rapidement et d'une manière subite en raison des phénomènes de syncope et de dyspnée extrême qu'entraîne l'atteinte d'un tel organe.

Dans le canal médullaire d'un fémur, la toxine, après une incubation un peu longue, provoque des phénomènes analogues à ceux que l'on observe après une injection dans les muscles de la cuisse.

Les essais de transmission du tétanos par imprégnation *de la peau*, par la toxine tétanique, après scarification et raclage préalables, n'ont pas été suivis de résultats. Voici la technique utilisée par BIXOT : la peau est rasée sur toute l'étendue du ventre, puis le tégument est raclé à l'aide d'un rasoir tenu perpendiculairement à la région. Un suintement hémorragique apparaît, il est séché soigneusement. La surface cutanée est alors largement imprégnée de *toxine pure* sur toute sa surface à l'aide d'un tampon d'ouate hydrophile. Un taffetas gommé et une sous-ventrière favorisant la pénétration totale et complète de la toxine.

Trois cobayes inoculés de cette façon sont restés indemnes.

Des scarifications intéressant l'épiderme et le derme et pratiquées sur trois autres cobayes dans les mêmes conditions expérimentales n'ont entraîné chez ces animaux, aucun symptôme morbide.

Plus récemment, en 1900, un auteur allemand, TALHEIM, constate que chez le cobaye *la muqueuse de la bouche* se prête aussi bien que la peau, à la péné-

tration de la toxine tétanique. Il a pu provoquer chez cet animal, un tétanos expérimental en tous points analogue à celui engendré par une injection intramusculaire ou hypodermique. Il a démontré également que les plaies de *la muqueuse pituitaire*, infectée directement par un contact avec la toxine tétanique ou souillée par des poussières pathogènes, étaient aussi une porte d'entrée indiscutable pour l'infection tétanique.

Les voies digestives profondes telles que l'estomac, l'intestin, sont peu aptes à l'absorption du bacille de NICOLAÏER. On peut admettre toutefois que dans certains cas, à vrai dire exceptionnels, les germes ou les spores tétaniques peuvent pénétrer par la voie intestinale pour aller cultiver en quelque parenchyme, en symbiose, avec des microbes adjuvants. Leur développement et leur migration seraient favorisés par des circonstances multiples atténuant la vitalité d'un tissu : lésion du foie, foyer de pneumonie. C'est peut-être là une explication de ces prétendus abcès tétanigènes du foie, dont KILÉSI en a rapporté un exemple chez le cheval.

On peut donc affirmer que la toxine tétanique introduite expérimentalement dans les voies digestives, même à dose massive, ne produit aucun accident. Tandis que RANSOM prétend qu'elle est rejetée intacte *per anum*, sans subir aucune altération durant son passage dans l'intestin, NENCKI, SIEBER et SCHOUHOW-SIMANOWSKI, pensent à sa destruction possible par l'association bile-suc pancréatique. Leurs recherches effec-

tuées pour la retrouver dans l'urine et les excréments sont restées vaines.

ROUX et BORREL ont injecté la toxine tétanique dans la *substance cérébrale* chez le lapin et le cobaye, ils ont vu apparaître des excitations, des crises convulsives intermittentes, troubles moteurs, après une incubation de 8 à 12 heures.

Plus près de nous, en 1910, NICOLLE CÉSARI et JOUAN élargissent encore le champ de l'étude expérimentale.

Par la voie viscérale, ils obtiennent un tétanos généralisé d'emblée.

Par inoculation de toxine dans la moëlle, entre celle-ci et le ganglion spinal, ils déterminent un tétanos douloureux, d'un genre particulier, le tétanos dit : de MEYER et RANSOM. Il est caractérisé par une incubation brève et par des manifestations curieuses qui se traduisent par un prurit intense et une douleur intolérable.

Par le système circulatoire, la voie veineuse en particulier, ces auteurs ont obtenu, comme pour l'inoculation intra-viscérale, un tétanos généralisé en tous points analogue.

De l'infection et de l'immunité locale

Principe

Dans le chapitre précédent, nous avons passé successivement en revue les diverses voies d'introduction expérimentale de la toxine tétanique et, à l'occasion de chacune d'elles, nous avons noté les réactions particulières de l'organisme. Cependant, il nous semble que dans cette étude, une lacune persiste. La peau, dans sa sensibilité vis-à-vis de la toxine tétanique, ne paraît pas avoir fait l'objet de recherches particulières.

Or, en ces dernières années, sous l'influence des nombreux travaux de BESREDKA, la peau a acquis, en bactériologie, une importance primordiale. On a démontré le rôle prépondérant qu'elle joue dans l'immunité de l'organisme vis-à-vis de certaines maladies infectieuses.

Dans les quelques paragraphes qui vont suivre, nous allons exposer brièvement ces notions toutes modernes de l'immunité locale et leurs applications thérapeutiques.

Il est des maladies infectieuses, strictement locales, c'est-à-dire, dont l'agent causal se trouve confiné à

un même tissu ou un ensemble de tissus appartenant à un territoire limité de l'organisme.

Mais, la plupart des maladies contagieuses sont générales, c'est-à-dire que les organes sont tous affectés, à un moment variable de l'évolution de la maladie. Leur atteinte est plus ou moins marquée, selon l'affinité plus ou moins grande qu'a pour eux le germe en cause.

La connaissance de cette distinction est déjà relativement ancienne, mais c'est beaucoup plus récemment, en 1918, que BESREDKA a pensé que très souvent ces maladies générales étaient localisées dans une première phase à un tissu de prédilection et que ce n'était que dans une seconde phase que les germes se généralisaient, à condition d'avoir une virulence suffisante pour triompher dans le premier temps de la résistance de l'organisme.

Si, au contraire, dans la première phase, l'infection est jugulée, l'immunité locale est obtenue et, de cette immunité locale, créant une barrière à la voie suivie par l'infection, résultait une immunité générale.

Telle est la théorie des cellules réceptives de BESREDKA. Selon que ces cellules sont celles du derme, de l'intestin, ou du système nerveux, on a pu distinguer trois groupes parmi les infections générales :

1° Des cuti-infections, type charbon, variole, streptococcies et staphylococcies.

2° Des antéro-infections, type dysenterie, typhoïde, paratyphoïde, choléra.

3° Des neuro-infections, type rage, etc...

Une injection des germes de ces maladies dans le torrent circulatoire d'animaux d'expérience ne produira pas d'emblée une septicémie, mais des lésions cutanées, intestinales ou nerveuses. Ce n'est qu'en second lieu, si l'évolution de ces lésions n'est pas enrayée, que la septicémie véritable apparaît, puis, finalement, la généralisation.

L'exemple pris par BESSEDEKA à l'appui de cette théorie est devenu classique. Il fit des expériences sur la fièvre charbonneuse. Il injecta au cobaye par différentes voies, d'emblée, le deuxième vaccin pasteurien anticharbonneux; la voie intradermique se montra la plus sensible; les doses minima mortelles y étaient moindres que pour les autres voies. Qui mieux est, lorsqu'il voulut injecter la bactériémie par les autres voies, en prenant toutes précautions pour ne pas léser le derme, l'infection générale ne se déclara pas : injection intra-péritonéale, intra-trachéale, intra-veineuse, à l'aide de double canule. De même, l'injection sous-cutanée réalisée par l'introduction dans le tissu conjonctif sous-cutané d'ampoules brisées seulement lorsque la plaie est cicatrisée, ne provoque pas la maladie, ainsi que l'a démontré PLOTZ.

Donc, la bactériémie charbonneuse a une affinité spéciale pour le derme. BESSEDEKA en conclut que, naturellement, le charbon atteint d'abord le derme, par lequel il peut pénétrer, confirmant ainsi les idées de DAVAINÉ et VALLÉE, et contrairement à ce qu'on croyait autrefois, à savoir que le charbon pénétrait uniquement par l'appareil digestif.

Hypothèse sur le mécanisme de l'immunité locale

Les faits constatés, il fallait les expliquer et en particulier, le point le plus intéressant pour la pratique: Comment se fait cette résistance locale à l'infection et l'immunité qui s'ensuit ?

Prenons l'agent infectieux au moment de sa pénétration dans l'organisme. Trois cas peuvent se présenter :

1° Ou les germes sont en nombre insuffisant et ils seront phagocytés avant d'atteindre leurs cellules réceptives.

2° Ou ce nombre est un peu plus considérable, et dans ce cas les cellules réceptives sont atteintes et incorporent le microbe.

3° Ou enfin, l'intensité de l'infection est assez grave pour que les cellules réceptives soient sursaturées et débordées et que le surplus microbien triomphe de la résistance leucocytaire et se généralise.

Dans le premier cas, on obtient une infection avortée sans immunité locale. Dans le deuxième cas, l'immunité locale, et dans le troisième, l'infection générale.

Telle est l'hypothèse de BESREDKA. Elle suppose un nouvel élément de l'immunité, différent de ceux envisagés jusqu'alors. Aux anticorps, à la phagocytose, au bactériophage, bases de l'immunité générale, vient s'ajouter la cellule réceptive, base de l'immunité locale.

L'immunité locale en thérapeutique

BESREDKA voulut appliquer sa théorie en thérapeutique. En présence d'une infection : « Demandons-nous, dit-il, si l'animal ne possède pas un organe réceptif et si, en vaccinant cet organe, on arriverait pas à immuniser l'organisme tout entier ? »

Cette immunisation locale de l'organe réceptif devrait en effet, barrer la route à l'infection, puisque créant un obstacle impénétrable sur la voie qui suit habituellement l'infection. Reprenant le cas du charbon, BESREDKA appliqua des pansements de premier vaccin pasteurien sur la peau rasée et scarifiée du cobaye. Après une réaction inflammatoire de quelques jours, disparaissant ensuite, les sujets ainsi traités, résistaient à des injections de virus non atténué, alors que des cobayes témoins succombaient aux mêmes doses. Chez le premier, il se produisait seulement une forte réaction inflammatoire.

La théorie de l'immunité locale se vérifiait encore

dans ses applications et celles-ci se révélaient déjà comme très intéressantes par leur simplicité.

Notons qu'un avantage de cette méthode, sur l'immunisation générale, consiste dans la suppression du temps d'errement du vaccin dans l'organisme. Ce qui a pour conséquence de l'affaiblir dans son activité. Ici donc, on vaccine directement le tissu réceptif par la voie la plus courte. On est sûr que rien ne peut détourner le vaccin de son attraction pour le tissu électif, puisqu'il est mis directement en contact avec lui.

Autres avantages importants : BESREDKA avance que par vaccination locale, l'immunité est immédiate et semble se faire en dehors de la présence d'anticorps.

Pour cet auteur, les cellules réceptives spécifiquement attractives pour l'infection, le seraient aussi pour le vaccin et l'immunisation s'expliquerait par une diminution de la sensibilité de ces cellules lorsqu'on les sursature de vaccin. Si une infection se produit, les cellules réceptives ayant perdu toute sensibilité vis-à-vis du germe pathogène, ne fixent plus les microbes et ceux-ci se heurtent à l'état réfractaire des autres organes; d'où résistance générale de l'organisme, d'où immunité générale.

Vaccination locale dans la pratique

La méthode est surtout intéressante, et surtout utilisée pour les cuti-infections et pour les entéro-infections.

Dans le premier cas, le plus souvent on procède par application de pansements imbibés de vaccins sur la peau scarifiée (staphylococcies, streptococcies, cuti-vaccination par les anti-virus) ou par injections intra-dermiques.

Tel est le cas de la vaccination locale contre le charbon en un seul temps (VELU).

Dans le cas des entéro-infections, le vaccin est porté directement au contact des cellules réceptives à l'aide de vaccins biliés, administrés *per os* (dysenterie, fièvre typhoïde, affection parathyphoïde, entérocolites polymicrobiennes).

FÉLUTI étudie les modifications histologiques produites par la vaccination intra-dermique. Il a constaté que dans les régions du derme vacciné, la réaction inflammatoire à une nouvelle injection et la guérison se développent plus rapidement que dans les régions témoins.

Les modifications pathologiques sont strictement limitées dans le premier cas, alors qu'elles diffusent dans le second (généralisation de l'infection).

Immunisation locale passive

BESREDKA a réuni, en ces dernières années, un nombre important d'observations, semblant montrer que l'immunisation locale passive était aussi bien réalisable que l'immunisation locale active. Cette méthode

présenterait des avantages importants sur les méthodes habituelles d'utilisation du sérum sous la peau ou dans la veine.

Le sérum, appliqué localement au niveau de l'infection, agirait beaucoup plus efficacement. Des doses moindres suffiraient. 1 cc. au lieu de 3, par exemple. Dans ces cas, où l'injection sous-cutanée reste inactive, l'application locale pourrait agir. Les anticorps du sérum ne sont plus dilués dans l'économie, mais utilisés en totalité. Les accidents anaphylactiques sériques ne seraient plus à redouter.

Toutefois, une restriction s'impose. Le sérum ne peut agir que dans la première phase de la maladie, au moment de l'infection locale.

Le sérum peut être appliqué sur la peau, en pansement (sérum antitétanique) ou en pommade (sérum antivaccinal, antidiphthérique).

L'action est surtout curative (sérothérapie locale) et le sérum agit localement surtout.

BESREDKA a encore étudié le cas du sérum anticharbonneux et antivenimeux.

Recherches personnelles

1. — Evolution comparée du tétanos chez le cobaye après inoculation intradermique et sous-cutanée de toxine :

1° Evolution comparée du tétanos chez le cobaye après inoculation intradermique et sous-cutanée de toxine :

Dans les expériences qui vont suivre, nous avons recherché quelle était la sensibilité de la peau du cobaye vis-à-vis de la toxine tétanique.

Nous avons pratiqué chez cet animal des inoculations hypodermiques et intradermiques de toxine, dans le but de voir l'évolution comparée de la maladie après injection par l'une et l'autre voie.

TECHNIQUE GÉNÉRALE ET MATÉRIAUX D'EXPÉRIENCE

Dans toutes nos expériences, nous avons utilisé une toxine tétanique glycinée qui, conservée à la glacière et à l'abri de la lumière, ne s'est pas sensiblement modifiée dans tout le cours de nos recherches.

Nous avons inoculé à tous nos animaux un cc. d'une dilution au 1/10.000 de cette toxine, parallèlement dans la peau en un ou plusieurs points, selon la région et sous la peau.

Cette quantité nous a paru voisine de la dose minima mortelle et capable de produire chez le cobaye une maladie à évolution régulière et relativement lente, permettant de suivre pas à pas les manifestations successives de l'intoxication.

Les cobayes utilisés étaient de poids aussi égaux que possible. Les pesées, régulièrement effectuées, n'ont jamais accusé des différences supérieures à 25 grammes.

EXPERIENCE N° 1. — Le 12 janvier 1933.

Lieu d'inoculation : *Région de la cuisse.*

Deux cobayes de même poids reçoivent dans la région de la cuisse, l'un par la voie hypodermique, l'autre par la voie intra-dermique, 1 cc. d'une dilution de toxine tétanique au 1/10.000.

1° *Voie sous-cutanée :*

Début de paralysie locale le 15 janvier.

Paralysie locale complète le 16 janvier.

Mort le 19 janvier.

2° *Voie intra-dermique :*

Début de paralysie locale le 17 janvier.

Paralysie locale complète le 18 janvier.

Mort le 21 janvier.

Les premiers symptômes et la mort surviennent donc, lors d'inoculation intra-dermique, 48 heures plus tard que lors d'inoculation sous-cutanée.

EXPERIENCE N° 2. — Le 30 janvier 1933.

Lieu d'inoculation *Région de la cuisse.*

Huit cobayes reçoivent dans la région de la cuisse, quatre par la voie sous-cutanée, quatre par la voie intra-dermique, 1 cc. d'une dilution de toxine tétanique au 1/10.000.

1° *Voie sous-cutanée :*

Début de paralysie locale le 1^{er} février.

Paralysie locale complète le 2 février.

Mort les 5, 6, 7 février.

2° *Voie intra-dermique :*

Début de paralysie locale le 3 février.

Paralysie locale complète le 4 février.

Mort les 6, 7, 8 février.

Dans cette expérience, les premiers symptômes sont apparus avec un retard de 48 heures, la mort survient dans un temps plus long, en moyenne de 24 heures.

EXPERIENCE N° 3. — Le 7 février 1933.

Lieu d'inoculation : *Région de l'abdomen.*

Huit cobayes sont inoculés au niveau de l'abdomen: quatre par la voie hypodermique, quatre autres par la voie intra-dermique, avec 1 cc. de toxine tétanique diluée au 1/10.000.

1° *Voie sous-cutanée :*

Raideur des muscles abdominaux le 9 février.

Paralysie manifeste le 10 février.

Mort les 12, 13, 14 février.

2° *Voie intra-dermique :*

Raideur des muscles abdominaux le 11 février.

Paralysie totale le 12 février.

Mort les 14, 15, 16 février.

Dans cette expérience on note un retard analogue de 48 heures dans l'apparition des premiers symptômes et de la mort.

EXPERIENCE N° 4. — Le 4 avril 1933.

Lieu d'inoculation : *Région lombaire.*

Six cobayes reçoivent dans la région lombaire, trois par la voie sous-cutanée, trois par la voie intra-dermique, 1 cc. de toxine tétanique diluée à raison de 1/10.000.

1° *Voie sous-cutanée :*

Raideur des muscles dorsaux le 6 avril.

Paralysie des muscles et membres postérieurs le 7 avril.

Mort les 10, 11, 12 avril.

2° *Voie intra-dermique :*

Raideur du dos le 9 avril.

Paralysie du train postérieur le 10 avril.

Mort les 12, 13, 14 avril.

Ici, on observe un retard de 60 heures environ dans l'apparition des premiers symptômes; un retard de 48 heures dans la mort.

EXPERIENCE N° 5. — Le 18 mai 1933.

Lieu d'inoculation : *Région dorso-lombaire.*

L'expérience précédente est exactement reproduite. Toutefois on utilise une toxine plus active. Il s'agit ici d'une toxine *fraîche non glycérinée*, capable de tuer le cobaye à la dose de 1/50.000.

1° *Voie sous-cutanée :*

Paralysie complète le 19 mai.

Mort les 20, 21 mai.

2° *Voie intra-dermique :*

Signes correspondants le 21 mai.

Mort le 25 mai.

Le retard observé dans la mort des animaux s'élève, dans cette expérience, jusqu'à trois et cinq jours.

CONCLUSIONS. — De toutes ces expériences, nous pouvons donc conclure que chez le cobaye le derme se montre moins sensible que le tissu conjonctif sous-cutané vis-à-vis de la toxine tétanique.

2. — Sensibilité de la peau à la toxine tétanique chez le lapin

Dans les expériences effectuées, nous avons essayé de voir comment se comporte la peau du lapin vis-à-vis de la toxine tétanique. Dans ces recherches, nous avons utilisé une toxine qui tuait le cobaye en dix jours, à la dose de 1 cc. d'une dilution à 1/50.000.

Nous avons incorporé la toxine à des véhicules divers et nous avons varié sa proportion à leur intérieur. Le mélange ainsi obtenu a été appliqué sur la peau du flanc préalablement rasé ou épilé et maintenu par un pansement au taffetas gommé pour éviter l'évaporation excessive et favoriser une pénétration plus intime de la toxine.

EXPERIENCE N° 1

On prépare une pommade tétanique au 1/10, soit : 1 cc. de toxine pour 10 gr. d'axonge. On frictionne énergiquement la peau de deux lapins jusqu'à l'obtention de la rougeur du tégument cutané.

L'un des lapins avait été rasé, l'autre épilé soigneusement

immédiatement avant l'application de la pommade. Celle-ci a été préparée extemporanément.

On applique ensuite un pansement qui est maintenu 24 heures.

Aucun signe ni aucune paralysie n'ont jamais été observés.

EXPERIENCE N° 2

On renouvelle l'expérience précédente, mais en utilisant une pommade tétanique contenant toxine et axonge en parties égales.

On pratique de nombreuses scarifications intéressant le derme. On n'observe pas davantage de symptômes paralytiques.

Ces deux lapins reçoivent quinze jours après l'application de cette pommade 1 cc. de toxine à la dilution de 1/100 et de 1/1.000 par la voie sous-cutanée dans la région de la cuisse.

Les animaux n'ont manifesté aucun trouble.

EXPERIENCE N° 3

Deux lapins reçoivent sur la peau du flanc, préalablement rasée et scarifiée, une application en friction de *toxine pure* le 17 mai.

La paralysie débute le 24 mai et la mort survient le 26 pour l'un et l'autre sujet.

EXPERIENCE N° 4

Le 7 juillet, deux autres lapins reçoivent, dans les conditions de l'expérience précédente, une application de toxine diluée en parties égales dans du bouillon Martin.

L'un des sujets est paralysé le 12 et succombe le 14.

L'autre est resté indemne.

CONCLUSIONS. — De ces expériences, on peut conclure à la non-électivité de la peau à la toxine tétanique. En aucun cas, que ce soit lors d'application de pommade ou d'imprégnation de toxine pure, on n'a pu observer de réaction appréciable au niveau du tégument cutané. Ce que l'on a vu, ce sont les phénomènes normaux qui succèdent à une lésion de la peau: suintement hémorragique banal, inflammation et cicatrisation habituelle consécutive.

Cette non-sensibilité de la peau du lapin à la toxine tétanique est si bien marquée que l'on ne peut s'empêcher, par antithèse, de la rapprocher de sa sensibilité au contraire remarquable vis-à-vis de la toxine diphtérique.

La toxine diphtérique est incorporée aux doses variant de 0,1 cc. à 10 cc. à un mélange lanoline et vaseline, dont la quantité est toujours la même : 10 grammes. La crème est appliquée sur la peau par friction, jusqu'à obtention d'une coloration rose; l'animal est recouvert d'un pansement local.

Le lendemain de la friction et dans les jours qui suivent, ainsi que le démontre les travaux de BES-REDKA, on observe une réaction cutanée appréciable d'intensité variable, selon la teneur du mélange en toxine. Elle peut aller du simple œdème rose à la nécrose véritable de la peau, avec épaisse croûte noirâtre.

Cependant, et il est intéressant de le noter, quelle que soit la teneur du mélange en toxine, atteindrait-elle le chiffre de 10 cc., la réaction est toujours cir-

conscrite à la région d'application et l'animal ne présente aucun cas de symptômes alarmants.

Un animal préalablement immunisé reste indemne de toute réaction locale à la toxine diphtérique. Il existe donc une profonde différence entre la toxine diphtérique et la toxine tétanique, quant à leur point d'électivité.

La toxine tétanique est neurotrope; elle porte son action sur les cellules nerveuses et laisse intactes les cellules cutanées qui peuvent même, à l'occasion, lui servir de porte d'entrée. Si donc, on veut agir par une méthode de traitement quelconque, il faudra porter le médicament sur le point d'élection, c'est-à-dire la cellule nerveuse; par le traitement intra-cérébral, on peut, sans aucun doute, sauver tous les animaux d'expérience inoculés de toxine dans les membres, en les traitant aussitôt ou même plusieurs heures après les premiers symptômes. Une injection intra-cérébrale faite à un cobaye qui, 38 heures après une inoculation de toxine dans les muscles de la cuisse, présente déjà de la raideur de la partie inférieure du rachis et des membres postérieurs, peut faire rétrocéder très lentement les symptômes tétaniques. Par contre, d'après BINOT, la même méthode est inefficace pour un animal qui a reçu la toxine par une voie viscérale quelconque. Une injection intra-cérébrale effectuée même plusieurs heures avant l'injection de toxine, n'est suivie d'aucun résultat heureux.

Conclusions

Comme nous avons essayé de le montrer au cours de ces quelques pages, la peau ne constitue pas, vis-à-vis de la toxine tétanique, un organe de grande réceptivité. Bien que le derme soit le point de terminaison de nombreux filets nerveux, les injections de toxine dans cette région ne précipitent pas l'apparition des symptômes et de la mort.

Bien au contraire, dans toutes les expériences que nous avons réalisées, nous avons toujours noté un retard *oscillant* entre 24 et 60 heures, comparative-ment à une injection hypodermique ou intra-musculaire.

Enfin, nos essais de transmission de tétanos par application sur la peau du lapin de toxine incorporée en proportions variables à des substances diverses, nous ont montré que la toxine pure ou à faible dilution, était seule capable d'engendrer chez cet animal d'expérience, une maladie grave à issue fatale.

Vu :
LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :
LE PRÉSIDENT,
FIESSINGER

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

Bibliographie

- BEHRING et KITASATO. — Ueber das Zustandekommen der Diphtherie Immunität und der Tetanus Immunität bei Tieren. *Deutsche Medic. Wochenschr.* décembre 1890, p. 1113.
- J. BASSET, MONVOISIN et PINCEMIN. — Sur le tétanos expérimental du cheval. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1919, LXXXII, 1261.
- BINOT. — *Etude expérimentale du tétanos*, Paris, 1899.
- BESREDKA. — Vaccination par voie cutanée, charbon, cuti-infection, cuti-vaccination, cuti-immunité. *A. I. P.*, 1921, p. 428.
- De l'immunité locale passive. Bases expérimentales. *Presse Médic.*, 8 avril 1933, p. 561.
- De la vaccination antidiphthérique par la voie cutanée. *A. I. P.*, mai 1931, tome XLVI, p. 542.
- CARLE et RATTONI. — *Studio sperimentale dell'eziologie del tetano*, Turin, 1884.
- CATTANI (F.). — Contribution à l'étude de l'immunité locale, d'après les principaux résultats de six ans de recherches expérimentales. *Bull. Sez italiana Soc. internaz. Microb.*, t. IV, n° 12, décembre 1932, p. 613.
- DESCOMBEY. — La pathogénie du tétanos. *Recueil de Médecine vétérinaire de l'Ecole d'Alfort*, 1929-1930.
- DANISZ. — Contribution à l'étude de l'action de la toxine tétanique sur la substance nerveuse. *A. I. P.*, 1899, p. 156.
- FÉLETTI. — L'immunité locale en tant que phénomène en rapport avec la perméabilité cellulaire. *Lo Sperimentale*, t. LXXXVI, 1932, p. 301.

- KIND FABER. — Die Pathogenèse der Tetanus. *Berliner Kl. Wochenschr.*, 1890, p. 717.
- MARIE. — Recherches sur la toxine tétanique. *A. I. P.*, 1897 p. 591.
- NICOLAÏER. — Ueber infectiosen Tetanus. *Deutsche Medic. Wochenschrift*, 1884, p. 842.
- NOCARD. — Etiologie du tétanos. *Recueil de Médecine vét.*, 1884, p. 617.
- *Bulletin de l'Académie de Médecine vét.*, 1887, p. 209.
- NENCKI, SIEBER, SCHOUANOWSKI. — Die Entgiftung der Toxine durch die Verdauungstäfte. *Centralblatte für Bakteriolog.*, t. XVIII, 1898, p. 840 à 880.
- NICOLLE, CESARI et JOUAN. — *Toxines et antitoxines*. Masson et Cie, 1919.
- PONOMAREW (A.-W.). — Sur les conditions qui modifient la vitesse de propagation de la toxine tétanique dans le nerf. *C. R. Soc. de Biologie*, 97, 22 juillet 1927.
- ROSENBACH. — Zur Aetiologie der Wundstrarkrampfes bei Menschen. *Archiv für Klin. chirurgic.*, t. XXXIV, 1886, p. 306.
- RANSOM. — Das Schicksal der Tetanusgiftes nach seiner Intestinalen Eiverleibung in der Menschweinchchen organismus. *Deutsche Medic. Wochenschr.*, 1898.
- ROUX et BORREL. — Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. *A. I. P.*, 1898, p. 225.
- TALHEIM. — Zur Actiologie der Tetanus. *Zeitschaft für Hygiène*, t. XXXIII, 1900, p. 787.
- VAILLARD et VINCENT. — Contribution à l'étude du tétanos. *A. I. P.*, 1891, p. 1.
- VAILLARD et ROUGET. — Contribution à l'étude du tétanos. *A. I. P.*, 1892, p. 384.
- VERGE. — Les méthodes nouvelles de l'immunisation. *Rec. Méd. vét.*, 1929, t. CV, p. 634.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
Le Tétanos. Généralités.....	11
Historique	13
Bactériologie	17
Bacille et toxine tétanique.....	17
Pathogénie	19
Etude expérimentale	25
De l'infection et de l'immunité locale.....	35
Hypothèse sur le mécanisme de l'immunité locale	39
L'immunité locale en thérapeutique.....	40
Vaccination locale dans la pratique.....	41
Immunisation locale passive.....	42
Recherches personnelles	44
Technique générale et matériaux d'expérience	44
Conclusions	53
Bibliographie	55



IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères



